

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

12.10.2022 nr 8

Algus kell 13.00, lõpp kell 16.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)  
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)  
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)  
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)  
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Kutsutud: Eesti Psühhiaatrite Seltsi esindajad  
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. ATH ravimid (Lisa 1. Eesti Psühhiaatrite Seltsi taotlus **metüülfenidaati või atomoksetiini** sisaldavate ravimite väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
2. Matsitentaan (Lisa 2. Eesti Kopsuarstide Seltsi ja Eesti Kardioloogide Seltsi taotlus ravimi **Opsumit** väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, EHK memo: Ettepanek matsitentaani (Opsumit; Janssen-Cilag) väljakirjutamise tingimuste muutmiseks);
3. Osimertiniib (Lisa 3. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus ravimi **Tagrisso** väljakirjutamise tingimuste täiendamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja tagasiside EHK arvamusele);
4. Semaglutiid (Lisa 4. EHK memo: Semaglutiidi väljakirjutamise tingimuste muutmisest).

### 1. ATH RAVIMID

**Taotlus:** Eesti Psühhiaatrite Selts taotleb Eesti Haigekassa ravimite loetellu 75% soodusmääraga kantud metüülfenidaati või atomoksetiini sisaldavate ravimite soodustuse laiendamist 20-aastastele ja vanematele patsientidele, kelle ATH (F90.0; F90.1) ravivajadus on selgunud täiskasvanueas.

Käesolevalt on eelnimetatud ravimid 75% soodusmääraga ATH näidustusel 20-aastastele ja vanematele patsientidele kättesaadavad vaid juhul, kui nende ATH ravi on alustatud lapse- või noorukieas (st enne 20-aastaseks saamist) ning ravi jätkamise vajadust tuleb hinnata kord aastas.

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

**Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Paljudel juhtudel avaldub ATH juba lapse- või noorukieas ega taandu ka täiskasvanuks saamisel. Nii lapsepõlves kui ka täiskasvanueas iseloomustab ATH-d märkimisväärne kaasuvate haiguste hulk, sealhulgas erinevate ainete kuritarvitamine (50-55%-l juhtudest), depressioon (33-39%-l juhtudest), ärevus ja õnnetused. Häire ja kaasnevate haiguste kulgu ja sümptomid võivad aga aja jookul muutuda ning ka haiguse tüüpiline avaldumise vanus lapseas on viimasel ajal kahtluse alla seatud.

#### Alternatiivne ravi:

ATH farmakoloogiline ravi jaguneb traditsiooniliselt kahte rühma: stimulandid ja mittestimulandid. Metüülfenidaat ja amfetamiinid on stimulaatorid ning atomoksetiin, guanfatsiin ja klonidiin on mittestimulaatorid.

Eesti Haigekassa ravimite loetellu on ATH näidustusel 75% soodusmääraga kantud toimeainet metüülfenidaat sisaldavad pikendatud toimekestusega ravimid ning atomoksetiin järgmistel tingimustel:

- ravi alustamise otsuse on langetanud lastepsühhiaatriline meeskond (kaks Eesti Psühhiaatrite Seltsi poolt tunnustatud laste ravi lisapädevusega psühhiaatrit, kliiniline psühholoog ja logopeed-eripedagoog);
- diagnoos on kinnitatud vähemalt kahes erinevas keskkonnas (perekond, haridusasutus) lapsega kokkupuutuva isiku küsitluse alusel;
- patsiendil esineb mõõdukas või raske toimetulekuraskus (kliinilise pildi kirjelduse alusel, C-GAS skoor  $\leq 50$  punkti);
- ravi toimub koos samaaegse psühhosotsiaalsete meetmete rakendamise.

Samuti kehtib 75% soodustus lapse- või noorukieas alustatud ravi jätkamiseks 20-aastastel ja vanematel patsientidel. Sel juhul tuleb iga patsiendi puhul kord aastas hinnata, kas ravi jätkamine on vajalik. Iga konkreetse patsiendi puhul peab esimese retsepti välja kirjutama psühhiaater.

2020.-2022. a ravimistatistika andmed ATH näidustusel hüvitatud ravimite kohta:

ATC	Toimeaine	Isikuid	Neist vanus 20+	Retseptid	Pakendite arv	EHK poolt kompenseeritud (€)
<b>2021</b>						
<b>N06BA04</b>	metüülfenidaat	2834	384	13 242	17 053	580 840
<b>N06BA09</b>	atomoksetiin	525	53	1 676	1 812	98 797
<b>Kokku</b>		<b>3161</b>	<b>414</b>	<b>14 918</b>	<b>18 865</b>	<b>679 637</b>
<b>2022*</b>						
<b>N06BA04</b>	metüülfenidaat	3 533	1 006	10 967	14 906	491 722
<b>N06BA09</b>	atomoksetiin	485	73	1 445	1 612	78 373
<b>Kokku</b>		<b>3 855</b>	<b>1055</b>	<b>12 412</b>	<b>16 518</b>	<b>570 095</b>

\*Andmed on esitatud 15.09.2022 seisuga

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Meszaros *et al* 2009 viisid läbi meta-analüüsi ATH ravist täiskasvanutel võrreldes platseeboga. Uuringusse kaasati lühiajalised, paralleelgrupiga uuringud. Kokku 11 uuringut ning 1991 patsienti. Enamik uuringuid kasutas esmase tulemusnäitajana erinevaid ATH skaalasid (ASRS, CAARS, WURS, AISRS jne).

Üldise efekti suurusena tuvastati Cohen-i d  $d=0,65$ . Stimulantide efekt oli mõnevõrra suurem ( $d=0,67$ ) kui mitte-stimulantidel ( $d=0,59$ ). Cohen-i d (sünonüüm SMD) kirjeldab kahe rühma efektide erinevust standardhälbe suuruse kaudu. Üldiselt loetakse  $d=0,2$  väikeseks efekti erinevuseks,  $d=0,5$  keskmiseks efekti erinevuseks ning  $d=0,8$  suureks efekti erinevuseks.

Kokkuvõttes leiavad uurijad, et kuigi meta-analüüsi kaasatud uuringud olid küllaltki väikesed ning heterogeensed ning efekt lastel ATH ravimite kasutamisel on oluliselt suurem kui täiskasvanutel, näitasid nad enda arvates siiski veenvalt, et ka täiskasvanutel on ATH sümptomite vähendamisel ravimid efektiivsed.

2021.a Cochrane andmebaasi süstemaatiline ülevaade (Candido *et al*) keskendus konventsionaalselt toimeainet vabastavale metüülfenidaadile täiskasvanute ATH ravis. Ülevaatesse kaasati 10 uuringut aastatest 2001 kuni 2016, mis võrdlesid konventsionaalselt metüülfenidaati vabastavaid ravimeid platseebo või toimeainet prolongeeritult vabastavate ravimitega.

Uurijad leidsid, et tuginedes madalakvaliteedilistele andmetele vähendab arsti hinnatud skaalal metüülfenidaat mõnevõrra ATH sümptomeid, aga tulemused on äärmiselt ebakindlad ning kaasatud uuringud olid suure nihke riskiga. Samuti on metüülfenidaadil arvestatavad kõrvaltoimed.

Boesen *et al* koostasid 2022 omakorda Cochrane-i süstemaatilise ülevaate metüülfenidaadi pikendatud toimeainevabanemisega ravimite efektiivsusest. Kokku kaasati 24 uuringut.

Uurijad leidsid, et madalakvaliteedilised andmed viitavad sellele, et metüülfenidaat ei oma efekti töölt puudunud päevade vähendamisele 13 nädalase jälgimisperioodi vältel. Tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud metüülfenidaadiga rohkem kui platseeboga. Patsientide enesehinnatud ATH sümptomite paranemisele leiti metüülfenidaadil olevat väike kuni mõõdukas efekt (SMD -0,37, 95%UV -0,43 kuni -0,30; 16 uuringut, 3799 osalejat).

Faraone *et al* 2010 on samuti täiskasvanute ATH ravimite efekti suuruste meta-analüüs. Nemad kaasasid oma analüüsi 19 uuringut ning leidsid, et stimulandid on mõnevõrra efektiivsemad kui mitte-stimulandid, aga lühikese ning pikatoimeliste stimulantide vahel efektiivsuse erinevust ei tuvastanud.

Asherson *et al* avaldasid 2014.a Eli Lilly sponsoreeritud kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõtte täiskasvanutel ATH ravi efektiivsusest atomoksetiiniga. Kaasati 6 uuringut. Kolm lühiajalist uuringut ning 3 pikaajalist uuringut. Patsiente oli uuringutes kokku vastavalt 1961 lühiajalistes ning 1413 pikaajalistes.

Uurijad leidsid, et atomoksetiin parandab nii lühi- kui pikaajalisel kasutamisel patsientide elukvaliteeti ning ATH sümptome CAARS skaalal.

Aasta varem Cunill *et al* poolt läbiviidud uuring jõudis samas teistsugusele järeldusele. Nemad võrdlesid peamiselt atomoksetiini ohutust ning esmane tulemusnäitaja oli ravi katkestamine. Nad kaasasid meta-analüüsi 12 uuringut, mis hõlmasid kokku 3375 patsienti.

Uurijad leidsid, et šansisuhe ravikatkestamiseks atomoksetiiniga on võrreldes platseeboga 1,39 ning atomoksetiini raviefekt ATH sümptomitele on SMD -0,33 kuni -0,40 vastavalt patsiendi poolt hinnatuna ning raviarsti poolt hinnatuna. Seega võis raviefekti lugeda mõõdukaks ning uurijad leidsid, et atomoksetiini kasu-riski suhe täiskasvanutel on kesine ning soovitus seda antud sihtrühmal kasutada on nõrk.

Franke *et al* 2019.a avaldatud ülevaateartiklis toovad autorid välja kokkuvõtliku tabeli avaldatud meta-analüüside alusel erinevate sekkumiste efektiivsusest ATH ravis. Efekti suurust tuleb allolevas tabelis tõlgendada loogika alusel, et efekt 0,2 on väike, efekti suurus 0,5 on keskmine ja efekt üle 0,8 võib lugeda suureks.

**Table 1** Reported effect sizes (standardised mean difference) from meta-analysis for studies of treatment efficacy for ADHD core symptoms in childhood and adulthood.

Treatment and age-group	Treatment type	Effect size	Reference
Childhood: pharmacological treatment	Methylphenidate	0.72	Faraone and Buitelaar (2010)
	Amphetamines	0.99	Faraone and Buitelaar (2010)
	Atomoxetine	0.64	Schwartz and Correll (2014)
	Guanfacine	0.63	Hirota et al. (2014)
	Clonidine	0.44	Hirota et al. (2014)
Childhood: non-pharmacological treatment	Omega-3	0.16	Sonuga-Barke et al. (2013)
	Diets	0.42	Sonuga-Barke et al. (2013)
	Neurofeedback	0.21	Hodgson et al. (2014)
	Multimodal psychosocial	0.09	Hodgson et al. (2014)
	Working memory training	-0.02–0.20	Cortese et al. (2015); Hodgson et al. (2014)
	Behaviour modification	-0.03	Hodgson et al. (2014)
	Parent training	-0.51	Hodgson et al. (2014)
	Self-monitoring	-5.91	Hodgson et al. (2014)
	School-based	-0.26–0.16	Hodgson et al. (2014); Richardson et al. (2015)
	Adulthood: pharmacological treatment	Methylphenidate	0.42–0.72
Amphetamines		0.72–1.07	Castells et al. (2011a); Fridman et al. (2015)
Atomoxetine		0.38–0.60	Asherson et al. (2014); Fridman et al. (2015)
Adulthood: non-pharmacological treatment	Cognitive-behavioural therapy	0.43–1.0	Jensen et al. (2016); Knouse et al. (2017); Young et al. (2016)
	Mindfulness-based therapies	0.53–0.66	Cairncross and Miller (2016)

Osaliselt vastukäivate ja mõõduka kvaliteediga uuringutulemuste valguses on rahvusvahelised ravisoovitused üldiselt siiski seisukohal, et täiskasvanute ATH sümptomeid tuleks medikamentoosselt ravida. Seda juhul kui vajadust ning võimalikke riske on konkreetse patsiendi puhul hoolikalt kaalutud. Ravi soovitatakse alustada pigem stimulantidega ning nende mitte sobimisel või vähese efektiivsuse korral kasutada mitte-stimulante.

### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Taotletava soodustingimuste muutmise majandusliku põhjendatuse tõendamiseks ei ole esitatud ega kättesaadaval farmakoökonomilist analüüsi, mille abil oleks võimalik hinnata ATH ravimite kasutamise põhjendatust täiskasvanud patsientidel. Puuduvad pikaajalised kliinilised uuringud ning ravimeetodeid (sh eri toimeaineid) täiskasvanutel omavahel uuringutes võrreldud ei ole. Seega puuduvad ka andmed, mille alusel oleks majandusanalüüsi võimalik koostada.

### Potentsiaalne lisakulu:

Täiskasvanute ravivajaduse prognoosimisel oleme lähtunud tööealisest elanikkonnast (1.01.2022 seisuga), kuna selles vanuses soovitakse reeglina tegutseda aktiivsemalt ja vajatakse ATH sümptomite leevendamiseks tuge rohkem pensionieaga võrreldes.

Taotluses toodud andmetel on ATH levimus täiskasvanute seas 1-3%. Sellest lähtuvalt võib ATH ravi vajavate täiskasvanud patsientide arv Eestis ulatuda 7753-23 259 patsiendini. Praegu on neist juba ravil 1055, mis teeb ravimata täiskasvanud patsientide arvuks 6698-22 204 patsienti.

Ravimiameti hinnangu kohaselt ei allu 30% patsiente ATH ravile, millest lähtuvalt võib jätkuravi kontekstis arvestada 4689-15 543 patsiendiga.

Võttes arvesse veel ka taotluses toodud väidet, et ligikaudu 50% ATH patsientidest on sõltuvushäirega, saab pooltel juhtudel arvestada ainult atomoksetiini kasutamisega (2345-7772 patsienti vastavalt nii metüülfenidaadile kui ka atomoksetiinile).

Ühe patsiendi aastaseks ravikuluks metüülfenidaadiga on 740,95 eurot ning atomoksetiiniga 642,40 eurot.

Lisanduda võivate patsientide ravikulu metüülfenidaadiga oleks seega 1 737 528-5 758 663 eurot aastas ning atomoksetiiniga 1 506 428-4 992 733 eurot aastas.

Muudatusest võib tekkida lisakulu 3 243 956-10 751 396 eurot aasta kohta.

Ravimite ratsionaalse kasutamise tagamiseks võib kaaluda erinevate piirangute kehtestamist:

- 1) ravimi väljakirjutamise/esmase väljakirjutamise piiramine psühhiaatri erialaga. Esmase väljakirjutamise tingimuse seadmine tuleneb otseselt diagnoosimise ja esmase raviplaani püstitamise vajadusest erialaspetsialisti poolt ega tekita tõenäoliselt küsimusi. Sobiva annuse tiitrimise ja ravi sobivuse/toimivuse hindamise kontekstis võib kõne alla tulla ka psühhiaatrilise jätkuravi vajadus;
- 2) diagnoos peab hõlmama mõõdukat kuni rasket funktsionaalset kahjustust vähemalt kahes olukorras (näiteks sotsiaalne, akadeemiline ja/või tööalane tegevus) ning mõjutama mitmeid konkreetse inimese elu aspekte;
- 3) nõutav on lapsega ATH olemasolu, mis tuleb kindlaks teha tagasiulatuvalt;
- 4) esmavaliku raviks on amfetamiini derivaadid (metüülfenidaat) ja teises valikus esmavaliku ravi ebaefektiivsuse või talumatuse korral atomoksetiin. Samaaegse muu sõltuvuse (alkohol, uimastid) foonil võiks esmavalikuna kaaluda pigem atomoksetiini kasutamist;
- 5) ravi toimub koos samaaegse psühhosotsiaalse meetme rakendamisega.

## **Diskussioon**

### **Ekspertide kommentaarid:**

*Prognoosime, et umbes 60% täiskasvanud patsientidest kasutavad metüülfenidaati ning 40% atomoksetiini. Metüülfenidaat on alati esmavalik ja atomoksetiinist parem valik, kui ei ole kaasuvat komorbiidset probleemi. Lisanduvate patsientide arvule seab teatavad piirid see, et psühhiaatrite ressurss on piiratud ning neid ei ole juurde tulemas (st lahkuvate psühhiaatrite hulk tasandab ära lisanduvate uute psühhiaatrite hulga).*

*Lapsed saavad püsiva raviefekti üldjuhul 2-3 õppeaastaga. Täiskasvanutel käib ravimine lainetena – nad võivad lõpetada ravi ning kui elus tekib stressirikkam periood, siis on neil vaja ravi uuesti alustada. Põhimõtteliselt on täiskasvanute puhul tegemist kroonilise ravivajadusega, aga ATH-ga täiskasvanute seas on suur ravi katkestajate osakaal. ATH-ga täiskasvanute hulgas on ka suur osa patsiente osalise või täieliku töövõimetusega. Ravimata täiskasvanud ATH-ga patsiendid on väga suur koormus ühiskonnale. ATH ravimine vähendaks koormust teiste krooniliste haiguste osas ning vanglate koormust, ka traumad, liiklusõnnetused, suitsiidid väheneksid oluliselt. Ravi alustamise osas vanuselist piiri ei ole, tõenäoliselt võiks ka pensionär seda ravi vajada. ATH-ga vanurid saavad sageli hoopis varase dementsuse diagnoosi. Praegu on seisukoht, et metüülfenidaat on laste esmavalik ning täiskasvanute esmavalik on lisdeksamfetamiindimesülaati sisaldav preparaat Elvanse (lastel on see teine valik), millel praegu veel müügiluba puudub.*

*Kuritarvitamise potentsiaaliga on ainult lühitoimeline metüülfenidaat. Teatavatel juhtudel on lühitoimeline preparaat näidustatud, aga arstid määravad seda suure ettevaatusega. Preparaat Elvanse on tehtud nii, et lausa puudub igasugune võimalus seda kuritarvitada. Pikatoimeline preparaat on selleks, et oleks ühtlane ravimi kontsentratsioon. Kui me ravime inimesi, kellel on kaasuvana ainete kuritarvitamine ja on risk, et ta väärkasutab stimulanter, siis teeb raviarst otsuse, et sellele konkreetsele*

*patsiendile ta stimulantide ei kirjuta. Suurem risk on see, et patsient hakkab neid ravimeid mustal turul maha müüma.*

*Kui patsiendil on raviplaan paigas, siis jälgib ravi perearst. Kui patsiendi ravi katkeb, siis läbi perearsti e-konsultatsiooni jõuab patsient uuesti psühhiaatri juurde. Stabiilne patsient jääb jälle perearsti jälgimisele. Regulaarset ravivajaduse jätkumise hindamist psühhiaatrid läbi ei vii, selleks puudub ressurss ja vajadus. Ravi efekti hindamisel lähtume patsiendi toimetulekust, selle kõrval on hästi levinud ka SNAP küsimustik. Ravimi annust võib tõsta iga nädal, sest me tiirime alguses annust üles, aga SNAP-i me iganädalaselt ei tee. Toimiva annuseni võime jõuda kuu ajaga, kui on piisavat infot koolist ja kodust. Teoreetiliselt on võimalik ka kolme nädalaga jõuda õige annuseni ja 2 -3 kuuga võib patsient jõuda perearsti jälgimisele.*

### **Komisjoni arutelu:**

Komisjon nentis, et nii metüülfenidaadi kui ka atomoksetiini puhul on see juba ravimi omaduste kokkuvõttes toodud, et nõutav on lapsega ATH olemasolu ja see tuleb kindlaks teha tagasiulatuvalt (patsientide andmete põhjal või kui see pole kättesaadav asjakohaste ja struktureeritud intervjuude abil). Soovitatav on kolmanda osapoolse kinnitus ja metüülfenidaadiga/atomoksetiiniga ei tohi ravi alustada, kui lapsega ATH sümptomite kontrollimine on ebakindel.

Komisjoni hinnangul peab täiskasvanutel olema ATH diagnoosimine tõendusühendusele tehtud ning ravimite väljakirjutamine kontrollitud, sest konfliktus ja toimetulekuraskused ei tähenda alati automaatselt ATH diagnoosi. Ühtlasi on komisjoni hinnangul lapsed diagnoosimisel kasutatava testi täitmisel siiramad kui täiskasvanud patsiendid, kes on võimelised diagnoosi saamiseks testi vastamisel manipuleerima. Komisjoni liikmete sõnul on siiski tegemist ka kuritarvitamise potentsiaaliga ravimitega.

Komisjon nentis, et see teadmine on tekkinud viimaste aastate jooksul, et ATH võib esineda ka vanematel inimestel. Kahjuks ei ole ravimite kliiniline tõendusmaterjal järele tulnud, ehk otsustamisel on kasutada neid samu väikesemahulisi uuringuid rohkem kui kümme aastat tagasi läbiviidud uuringuid, mida kasutati ka laste ravi rahastamise tõendusmaterjalina. Kuna ravijuhendid siiski täiskasvanutel ATH ravimist soovivad, siis ilmselt uut tõendusmaterjali peale ei tule. Komisjon arutles selle üle, kas ravimite kasutamine vähendab töövõimetust, kuid nentis, et selline efekt ei ole tõendatud või vähemalt ei ole sellist tõendust komisjonile edastatud. Võrdlust muu teraapiaga (nt käitumisteraapiaga) komisjoni nõustanud eksperdid ei kirjeldanud ning uuringutes oli mittemedikamentoosne ravi mõnel juhul medikamentoosest efektiivsemgi. Komisjon nentis, et lapsega on medikamentoosest ravist rohkem kasu (kui käitumisteraapiast), mis näitabki, et täiskasvanud inimene oskab oma käitumist üldjuhul kontrollida ning seda vajadusel korrigeerida. Samas nentis komisjon, et käitumuslik-kognitiivne teraapia ei pruugi olla vajalik mahus kättesaadav. Eestis on koostamisel ka kohalik ATH ravijuhend, mis puudutab nii laste kui täiskasvanute ravi ning peaks valmima 2023. a I poolaastal järgmist suve. Mitmete teiste riikide juhendid soovivad ka täiskasvanuid ravida. Ravijuhendites on täiskasvanutel esimese valikuna soovitatud lisdeksamfetamiini sisaldava ravimi kasutamine, kuigi praegu ravimpreparaadil Elvanse veel müügiluba puudub. Selle ravimi erandkorras hüvitamist on mitmel korral haigekassalt taotletud. Kuniks Elvanse haigekassa poolt hüvitatavate ravimite loetellu ei kuulu, saab selle erandkorras hüvitamist kaaluda vaid juhul, kui enne on proovitud ravimite loetelus kättesaadavad alternatiivid ja need mingil põhjusel patsiendile ei sobi. Kuna erandkorras hüvitamise korral ei ole kellegagi hinnalepet sõlmida, siis on suurim murekoht, et ravimi hind ei ole fikseeritud.

Komisjoni teeb murelikuks, et esitatud ei ole majandusanalüüsi ning ka ravimi efektiivsuse andmed on pigem kehva kvaliteediga ning vastuolulised. Kuna tegemist on geneeriliseks muutunud toimeainetega, siis majandusanalüüsi saamine ei ole enam tõenäoline. Kunagi laste ravi üle otsustamisel peeti neid

ravimeid tõenäoliselt kulutõhusaks, kuid kuna ravimite efekt on lastel ja täiskasvanutel erinev, siis võib eeldada ka erinevat tulemust majandusanalüüsis. Komisjoni nõustanud ekspertide sõnul toob üks ATH ravisse pandud dollar tagasi 7 dollarit, aga millisele uuringule see väide tugineb, ei ole teada. Kui ravim paari kuuga toimet avaldab, siis see tähendab, et patsient peaks olema uuesti ka töövõimeline. Patsientide arvu prognoosi puhul on haigekassa kirjeldanud levimusandmete põhjal maksimaalset võimalikku patsientide hulka. Tegelikult on ravisaajate arv väga tõenäoliselt oluliselt väiksem, sest kõik patsiendid medikamentoosset ravi ei vaja.

Kokkuvõttes nentis komisjon, et metüülfenidaadi ja atomoksetiini efekt ATH raviks täiskasvanutel on küll mõõdukam kui lastel, ent teatavat kasu on ravi ka täiskasvanutel näidanud ning vajadus ravimite järele on ka täiskasvanutel olemas. Kuna lastel on ravi kuluõhusaks peetud, siis arvestades olulist hinnalangust seoses ravimite geneeriliseks muutumisega võib täiskasvanute ravi kulutõhusus olla laste raviga samas suurusjärgus. Muudatusega kaasnev lisakulu on komisjoni hinnangul suur. Komisjoni hinnangul vähendab täiskasvanutel ATH ravi alustamise lubamine tekkinud ebavõrdset olukorda, kus lapseas raviga alustanud patsientidele on ka täiskasvanuna ravi haigekassa soodustusega kättesaadav, kuid lapseas ravi mitte alustanud patsientidele mitte.

Komisjon ei olnud ravi hüvitamise osas ühel arvamusel ning korraldati hääletus. Viis komisjoni liiget soovitasid taotluse rahuldada ning kaks komisjoni liiget ei soovitanud taotlust rahuldada.

### **Komisjoni arvamus (lihthäälteenamus)**

Komisjon soovitab haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

## **2. MATSITENTAAN**

**Taotlus:** Eesti Kopsuarstide Selts ja Eesti Kardioloogide Selts on pöördunud Eesti Haigekassa poole sooviga kaotada matsitentaani väljakirjutamise tingimustest klausel, mille kohaselt võib pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) ravis matsitentaani soodustingimustel välja kirjutada, kui bosentaan on vastunäidustatud, osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud olulisi kõrvaltoimeid.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Matsitentaan on näidustatud PAH pikaajaliseks raviks WHO II või III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel täiskasvanud patsientidel mono- või kombinatsioonravina; bosentaan see-eest on näidustatud PAH ravi WHO III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel. Seltsi sõnul alustavad hetkel patsiendid efektiivset ravi hilinemisega, see tähendab, et jättes kõrvale WHO II funktsionaalse klassi patsiendid, kaotame väga olulise segmendi – need, kellel elulemuse potentsiaal oleks endoteliinireseptori antagonistide sisaldava raviskeemiga kõige parem.

#### Alternatiivne ravi:

Teised endoteliinireseptori antagonistid (ERA-d): bosentaan, ambrisentaan.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Reaalelu andmetel põhinev ETRA efektiivsuse omavaheline kaudne võrdlus täiskasvanud patsientidel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (PAH), milles peamiseks tulemusnäitajaks oli raviaegne üldsuremus, näitas, et matsitentaani kasutamine raviskeemis tagas 39% väiksema suremuse riski kui ravi bosentaaniga samas funktsioonis (multivariantse proportsionaalse riskiregressioonanalüüsi alusel Cox'i järgi oli surmariskide suhe 0,611 95% usaldusvahemikuga 0,527-0,708;  $p < 0,0001$ ).

Taotleja on interpreteerinud seda tulemust selliselt, et matsitentaani kasutamine bosentaani asemel pikendab PAH-ga patsientide elu keskmiselt  $1/0,611=1,637$  korda ehk 63,7%.

### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Taotleja on arvestanud, et bosentaani (125 mg N56, hinnaga 1037,29 €, manustamisega 2× päevas) päevase ravi hinnaks on 37,05 € ja aastase ravi hinnaks 13531,08 € ning matsitentaani (Opsumit, 10 mg N30, ... €, manustamisega 1× päevas) päevase ravi hinnaks on ... € ja aastase ravi hinnaks ... €, ning arvutanud, et ravi matsitentaaniga ühes ajaühikus on ravist bosentaaniga ... korda kallim.

Seega oleks taotleja hinnangul juurdemakstava hinna ühiku ja sellega pikendatava elu ajaühiku suhe ehk  $\Delta(\text{maksumus})/\Delta(\text{aeg})=1,990$ .

Kui aastane ravi matsitentaaniga on aastasest ravist bosentaaniga ... € - 13531,08 € = ... € võrra kallim, kuid pikendab elu 0,637 aasta võrra, siis ühe juurdevõidetud aasta kohta, oleks taotleja hinnangul suhe (ehk ICER per LYG)  $\dots\text{€}/0,637\text{ a} = \dots\text{€}/\text{a}$ .

### **EHK:**

- Alusuuringu publikatsioonis on välja toodud, et kuna tegemist on retrospektiivse uuringuga, ei ole saadud tulemused samaväärsel tõenduspõhisuse tasemel, mis oleks randomiseeritud sekkumisuuringul. Uuringu autorid rõhutavad, et selle uuringu tulemustest ei ole võimalik teha kindlaid järeldusi põhjuslike seoste osas ega tohiks nendest kliinilises praktikas juhinduda. See uuring on autorite hinnangul pelgalt genereerinud hüpoteesi (matsitentaani paremus), mida kinnitada saab vaid randomiseeritud kontrollitud prospektiivne uuring.
- Väide, et surma riskide suhe (matsitentaan vs bosentaan) 0,611 põhjal pikendab matsitentaan PAH'ga patsientide elu keskmiselt  $1/0,611=1,637$  korda ehk 63,7%, peab paika vaid juhul, kui elulemuskõverad on mõlemas võrreldavas rühmas rangelt eksponentsiaalse jaotusega ning HR ajas ei muutu. Kui soovitakse matsitentaani kasutamine teha kättesaadavaks samadel alustel bosentaaniga, tuleks alusandmetena kasutada ERA (matsitentaan, bosentaan, ambrisentaan) - naiivsete patsientide tulemusi, mis olid uuringus mõnevõrra tagasihoidlikumad (surmariskide suhe 0,68 95% UV: 0.47–0.97; P = 0,0316), kui terves uuringupopulatsioonis. Et see polnud aga uuringus sõnastatud selge esmane tulemusnäitaja, vaid pigem eksploratiivse iseloomuga tulem, pole kindel, kui võrd saab seda tulemust statistiliselt oluliseks pidada.
- Kui kohandada taotleja tehtud arvutust selliselt, et lähtutakse ERA-naiivsete patsientide tulemusest (HR=0,68), eeldada elulemuskõverate eksponentsiaalset jaotust ning eeldada, et matsitentaan-ravi ja bosentaan-ravi kestuste suhe on proportsionaalne uuringus leitud elulemustega, on ühe-aastase elulemuskasu saavutamiseks keskmist patsienti vaja ravida bosentaaniga  $1/0,47=2,125$  aastat.
- Sellise pikkusega ravi maksab bosentaaniga  $2,125 \times 13\,521,82\text{ €} = 28\,733,87\text{ €}$ , ehk see oleks arvestuslikult aasta võrra pikemalt kestva matsitentaan-raviga (... × ... € = ... €) võrreldes ... € võrra kallim (avalikku hinna kasutamisel). Seega oleks matsitentaani kasutamisel bosentaani asemel saavutatava täiendava eluaasta maksumus ... €.
- Matsitentaani müügiloo hoidja (MLH) ja haigekassa vahel kehtib aga konfidentsiaalne leping, mille kohaselt maksab MLH ... % (...€) tagasi. Seega oleks eespool toodud eelduste paikapidamisel matsitentaani kasutamisel bosentaani asemel saavutatava täiendava eluaasta maksumus tegelikult ... €. See aga ei peegelda kvaliteedile kohandatud eluaasta maksumust.

### Potentsiaalne lisakulu:



Bosentaani (125mg N56) on perioodil 1. juuli 2021- 30 juuni 2022 välja ostetud 108 originaali (haigekassa kulu 199 927,2 €). Kui see asenduks praeguse matsitentaani hinnataseme juures 100% ulatuses matsitentaaniga, oleks lisakulu ... €.

### **Diskussioon**

Komisjon nentis, et tegemist on raske haigusega, kuid arvestades kättesaadavaid ravivalikuid ning tõsiasja, et ravim on ka praegu patsientidele kättesaadav (hilisemas ravireas), siis on vajadus muudatuse järele pigem mõõdukas. PAH-i raviks on hüvitatud mitme erineva ravimklassi ravimid ning ka ravimklasside sees on valikuid mitmeid. Matsitentaani paremuse tõendamiseks bosentaani ees on esitatud retrospektiivne päriselu andmetel põhinev uuring, mille puhul on tõendatuse tase oluliselt kehvem, kui randomiseeritud kliinilise uuringu puhul. Esitatud uuringus on tuvastatud matsitentaaniga väiksem suremuse risk ning eeldatud, et suremuse risk püsib muutumatuna. Isegi kui seda eeldust uskuda, on kulutõhusus siiski kõrgem, kui tavapäraselt aktsepteeritav.

Komisjon nentis, et PAH-i ravijuhend soovib ambrisentaani ja bosentaani 1A soovitusena ja matsitentaani IB soovitusena. Komisjon tuletas meelde, et 2019. a, kui matsitentaani loetellu lisamist kaaluti, siis juba algsest taotleti matsitentaani hüvitamist sihtrühmale, kellel bosentaan on vastunäidustatud, osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud olulisi kõrvaltoimeid. Otsuse tegemisel tugineti muu hulgas süstemaatilisele ülevaatele, kuhu kaasati 15 (kokku 2267 patsienti) erinevate ERA-dega (bosentaan, ambrisentaan, sitaksentaan, matsitentaan) läbiviidud randomiseeritud kliinilist uuringut. Kokkuvõttes leiti, et ERA-d vähendavad haiguse progressiooni, hospitaliseerimiste arvu, ning parandavad PAH-iga patsientide pikaajalist haigestumist ja suremust. Uuringu läbiviijad nentisid, et ERA-de paremaks võrdlemiseks oleks vaja suuremaid ja pikemaid uuringuid, et võrrelda preparaatide kasutamist monoterapias ja kombinatsioonravis. Komisjon tõdes, et kui matsitentaan oleks oluliselt efektiivsem kui teised ERA-d, siis oleks uuring selle tulemuseni jõudnud.

Kokkuvõttes ei ole komisjoni hinnangul kliiniline tõendus matsitentaani paremuse osas bosentaani ees usaldusväärne ning seetõttu ei ole ka majandusanalüüsi tulemus usaldusväärne.

### **Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada.

## **3. OSIMERTINIIB**

**Taotlus:** 100%, lokaalselt levinud või metastaatilise epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) mitteväikerakk kopsuvähiga patsientide raviks.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Mitteväikerakk-kopsuvähk (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) moodustab umbes 85% kõikidest kopsuvähi juhtudest.

Kaugelearenenud NSCLC võib sõltuvalt kasvaja molekulaarsest profiilist ja valdavast onkogeensetest tekkepõhjusest jagada alamtüüpideks. Üks alamtüüpidest on epidermaalse kasvufaktori retseptori sensitiseeriva mutatsiooniga (EGFRm) NSCLC, mis moodustab arenenud lääneriikides umbes 10–15% kaugelearenenud metastaatilise NSCLC-ga patsientide populatsioonist.

Taotleja hinnangul on EGFR mutatsiooniga patsiente, kes võiksid esimeses reas saada ravi osimertiniibiga 28.

### Alternatiivne ravi:

Praegu on teenuse 256R rakendustingimuste järgi kaugelearenenud haigusega EGFR mutatsiooniga patsientidel 1. reas rahastatud TKI (erlotiniib, gefitinib, afatiniib).

2. reas on kättesaadav dotsetakseeli monoravi või osimertiniib T790M-mutatsioonipositiivse mitteväikerakk kopsuvähiga.

### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

FLAURA oli topeltpime 3. faasi randomiseeritud uuring, mis võrdles EGFR mutatsiooniga kaugelearenenud NSCLC patsientidel esimeses reas osimertiniibi ning EGFR-TKI standardravi (gefitiniib või erlotiniib) efektiivsust ja ohutust (Soria *et al*, 2018).

Uuringusse sobilikel patsientidel pidi olema lokaalselt kaugele arenenud või metastaatiline NSCLC ning nad ei olnud tohtinud varasemalt kaugele arenenud haiguse vastu ravi saanud olla.

Kokku randomiseeriti 556 patsienti. 279 osimertiniibi rühma ning 277 EGFR-TKI standardravi rühma.

### **Tulemused:**

- ravi kestuse mediaan oli 16,2 kuud osimertiniibi rühmas ning 11,5 kuud EGFR-TKI standardravi rühmas;
- progressioonivaba perioodi mediaan oli osimertiniibi rühmas 18,9 kuud (95%UV 15,2 – 21,4) ning standardravi rühmas 10,2 kuud (95%UV 9,6 – 11,1). Progressioonivaba perioodi riskitiheduste suhe (HR) oli 0,46 (95%UV 0,37 – 0,57,  $p < 0,001$ );
- objektiivse ravivastuse määr oli osimertiniibi rühmas 80% (95%UV 75% – 85%) ning standardravi rühmas 76% (95%UV 70% – 81%). Šansisuhe 1,27 (95%UV 0,85 – 1,90,  $p = 0,24$ ), seega ei olnud see erinevus statistiliselt oluline;
- 3. või kõrgema taseme kõrvaltoimeid esines 34% osimertiniibi patsientidel ning 45% standardravi patsientidel. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed oli lööve või akne, diarröa ja nahakuivus. Kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi 13% patsiente osimertiniibi rühmas ning 18% EGFR-TKI standardravi rühmas.

FLAURA uuringu esmase analüüsi ajaks ei olnud elulemuse tulemused veel küpsed. Seetõttu on elulemuse muutust FLAURA uuringu patsientide rühmas kirjeldatud eraldi uuringus (Ramalingam *et al*, 2019).

### **Tulemused:**

- osimertiniibi rühmas oli elulemuse mediaan 38,6 kuud (95%UV 34,5 kuud – 41,8 kuud) ning standardravi rühmas 31,8 kuud (95%UV 26,6 kuud – 36,0 kuud). Surma HR oli 0,80 (95%UV 0,64 – 1,00,  $p = 0,046$ ).

Kuna afatiniib ei olnud FLAURA uuringus üheks võimalikuks EGFR-TKI standardravimiks, aga praegusel ajal seda kasutatakse, siis viitab taotleja uuringule LUX-Lung 7 (Paz-Ares *et al*, 2017). Mis oli afatiniibi ja gefitiniibi esimese rea ravi võrdlusuuring IIIB/IV staadiumi EGFR mutatsiooniga NSCLC patsientidel.

Kokku randomiseeriti selles uuringus 319 patsienti. 160 afatiniibi rühma ning 159 gefitiniibi rühma.

### **Tulemused:**

- progressioonivaba perioodi mediaan oli afatiniibi rühmas 11,0 kuud ning gefitiniibi rühmas 10,9 kuud, HR oli 0,74 (95%UV 0,57 – 0,95,  $p = 0,0178$ );

- aeg randomiseerimisest ravi lõpetamiseni oli afatiniibi rühmas 13,7 kuud ning gefitiniibi rühmas 11,5 kuud, ka see erinevus oli statistiliselt oluline ( $p=0,0136$ );
- elulemuse tulemused ei olnud rühmade vahel statistiliselt olulised. Afatiniibi rühmas oli elulemuse mediaan 27,9 kuud ning gefitiniibi rühmas 24,5 kuud, HR oli 0,86 (95%UV 0,66 – 1,12,  $p=0,2580$ ).

Samas tõdevad autorid, et uuring ei olnud elulemuse erinevuse hindamiseks piisava võimsusega, seega jääb teatav ebakindlus afatiniibi sarnase efekti osas võrreldes gefitiniibi ning erlotiniibiga.

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, milles lähtub praegu Eestis kehtivast osimertiniibi kokkuleppehinnast ning uuringu FLAURA tulemustest.

Taotleja on uuringu tulemused ekstrapoleerinud 20 aastale, kasutanud 5% diskonteerimismäära ning leidnud osimertiniibi kasutamisest tulenevaks lisakuluks võrreldes standardraviga ... € ja lisakasuks 0,886 QALY-t ehk kulutõhususeks ... €/QALY.

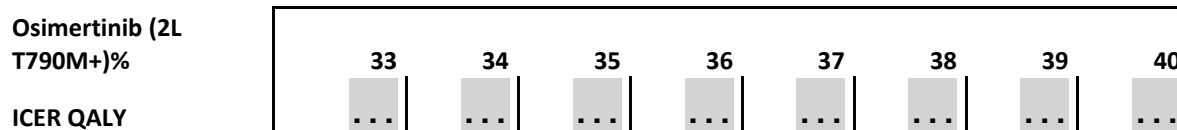
### EHK:

Taotleja on eeldanud, et võrdlusravi 2. liinis minnakse osimertiniibile 48% patsientidest. Eestis näib see number olema mõnevõrra madalam (hinnanguliselt 12-18%), mis mõjutab oluliselt ICERi punktväärtust (tulemuseks ICER 58 798 - 65 185 €/QALY).

Tagasiside onkoloogidelt:

1. Kirjanduse järgi peaks olema selgelt 50% EGFR+ patsientidest T790M+ (s.t sobilikud 2. rea raviks osimertiniibiga). Tegelik praktika Eestis on kindlasti alla selle, aga kas see on 30, 40 või 45%, ei oska ekspert hinnata. Põhjusteks olevat näiteks see, et meil kasutatakse vereteste, mille sensitiivsus olevat madalam, ning on patsiente (eriti vanemate inimeste seas), kes kaovad pärast 1. rida orbiidilt (tervise halvenemine, elavad kaugel jms.).
2. Kliinikumis on enamasti kõik, kellel T790M olemas, alustanud ravi osimertiniibiga, pakuks 1/3. Tallinnas kindlasti nii palju kiiritusravi ei kasutata, seega võib osimertiniib-raviga alustajaid olla Tallinnas pisut rohkem kui Tartus.

Ravimi kulutõhususe näitaja sõltuvalt II ravireas osimertiniibi kasutajate osakaalust:



### Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hinnangul alustab Eestis igal aastal esimeses reas ravi kuni 28 patsienti, kelle ravi kestaks keskmiselt 19 kuud. Seega läbilõikeline müügimaht oleks aastas maksimaalselt ... €.

### Diskussioon

Komisjon nentis, et ravimi efektiivsusandmed on head ning vajadus ravimi järele on olemas. Uuringu andmetel pikendas osimertiniib võrreldes standardraviga elulemust ligi 7 kuud, mis on kliiniliselt oluline tulemus. Komisjon nentis, et tõenäoliselt jääb teises reas osimertiniibi saanute osakaal 30 - 40% vahele ning ilmselt seda numbrit enam täpsemalt välja selgitada ei õnnestu. Selle eelduse juures on ravimi kasutamine taotletud sihtrühmal kulutõhus.

## Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

### 4. SEMAGLUTIID

#### Semaglutiidi müügilohoidja hinnapakkumine

Novo Nordisk A/S Eesti filiaal (MLH esindaja) on teinud EHK-le hinnapakkumise, millega soovitakse semaglutiidi kehamassiindeksi (KMI) piirangu langetamist 35-lt 30-le ning aktsepteeritakse ravimi kasutamist SGLT-2 inhibiitorite järgselt. Liraglutiidile kui hinnalt kallimale<sup>1</sup> eelmise põlvkonna ravimile ei nähta vajadust tingimusi muuta. Pakkumise kohaselt langeb Ozempic'u (süstitav semaglutiidi) hind arvatuna maksimaalsest jaemüügihinnast käibemaksuga ...%, Rybelsus'e (suukaudne semaglutiid) hind ...% ning Victoza (liraglutiid) ...%. Lisaks on tootja valmis semaglutiidi preparaate osas maksma kokku lepitud mahu ületamiselt täiendavalt ...% tagasi. Victoza leppes juba on sätestatud tagasimakse klausel.

#### Taustainfo

Ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel<sup>2,3</sup> on semaglutiid näidustatud kasutamiseks ebapiisavalt kontrollitud 2. tüüpi diabeedi raviks täiskasvanutele lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele

- monoterapiana, kui metformiin on talumatuse või vastunäidustuste tõttu sobimatu
- lisaks teistele diabeediravimitele.

Semaglutiid on EHK ravimite loetellu kantud 75% soodusmääruga järgmistel tingimustel: II tüüpi diabeedi raviks rasvumisega patsientidel ( $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ), kellel suukaudsed diabeediravimid (metformiin, sulfonüüluurea preparaat, PPAR agonist, DPP-4 inhibiitor) maksimaalsetes talutavates annustes ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud. 50% soodusmääruga on ravim kättesaadav II tüüpi diabeedi raviks juhul, kui ravi suukaudsete diabeediravimitega ei ole efektiivne või on vastunäidustatud.

**Ravimikomisjon** arutas 19.05.2020<sup>4</sup> MLH esindaja taotlust Ozempicu rahastustingimuste laiendamiseks<sup>5</sup>. Komisjoni hinnangul oli majandusanalüüsis (semaglutiid vs empaglifloosin) kulutõhususe näitaja ebakindel ja kõikus väga suurtes piirides. Komisjon leidis, et vajadus ravivõimaluste laiendamise järele on olemas ning toetas EHK ettepanekut, mille kohaselt semaglutiidi kasutamisele peaks eelnema ravi SGLT-2 inhibiitoritega, kuna omavad samuti kardiovaskulaarset kaitset, kuid on hinnalt oluliselt soodsamad. Komisjon soovitas laiendada semaglutiidi väljakirjutamise piiranguid ( $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , SGLT-2 inhibiitoriga ravi järgselt) tingimisel, et ravimi hind langeb ca 33%.

<sup>1</sup> Liraglutiidi saab sama ravimpakendi raames kasutada nii annuses 1,2 mg kui ka 1,8 mg päevas. Paljud patsiendid kasutavad suuremat annust, mille tulemusel on ravi päevahind teiste GLP-1 agonistidega võrreldes kallim.

<sup>2</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_et.pdf)

<sup>3</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_et.pdf)

<sup>4</sup> [https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Ravimikomisjon\\_19.05.2020\\_avalik.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Ravimikomisjon_19.05.2020_avalik.pdf)

<sup>5</sup> Taotlus oli Ozempicu rahastamiseks 75% soodusmääruga E11 ja E14 rasvumisega patsientide raviks ( $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) juhul kui antidiabeetiline ravi metformiiniga ei ole efektiivne või on vastunäidustatud. Taotluses võrreldi semaglutiidi kulutõhusust võrdluses SGLT-2 inhibiitori empaglifloosiniga, kelle  $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  ja kes ei ole saavutanud piisavat veresuhkru kontrolli ühe-kahe suukaudse diabeediravimiga.

**Eesti ravijuhend (2021)** „2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi“<sup>6</sup> annab GLP1 agonisti kasutamiseks kolmandas ja neljandas ravireas järgmised soovitusel:

- 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel on püsiva proteiinuuriaga krooniline neeruhaigus, dokumenteeritud südame vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus või aterosklerootiline südame-veresoonkonna haigus; kelle raviskeem sisaldab juba SGLT2 inhibiitorit või selle kasutamine on vastunäidustatud ja kes senise farmakoteraapiaga ei ole saavutanud soovitud ravitulemust, kaaluge ravi teisel intensiivistamisel GLP1 agonisti. Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste.

Töörühm võttis ravijuhendi soovitude sõnastamisel arvesse, et Palmeri et al. (2021) süstemaatilise ülevaate ja võrgustik-metaanalüüsi<sup>7</sup> põhjal oli SGLT-2 inhibiitorite ja GLP1 agonistide kardio- ja nefroprotektiivne mõju sarnane, kuid GLP1 agonistide hind (sh omaosalus) kaks korda suurem.

- 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil kaaluge ravi kolmandal intensiivistamisel basaalsuliini või GLP1 agonisti. Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste.

Töörühma liikmed leidsid kliinilisele kogemusele tuginedes, et kui ravi kolme suukaudse preparaadiga ebaõnnestub, tuleb raviskeemi lisada insuliin või GLP-1 agonist. Ravijuhendis toodi välja, et diabeedi eri ravimirühmade vere glükoosisisaldust vähendav mõju on sarnane jäädes vahemikku 0,6–1,1%<sup>8</sup>. Süsteravil olevatel patsientidel näis hüpoglükeemia šanss olevat väiksem kombinatsiooni metformiin + sulfonüüluurea + GLP1 agonist puhul võrreldes kombinatsiooniga metformiin + sulfonüüluurea + basaalsuliin<sup>9,10</sup>.

Ravijuhendis toodud 2. tüüpi diabeedi ravi algoritm on toodud memo viimasel leheküljel.

Rahvusvahelise koostöövõrgustiku kaudu on EHK-l info (andmed märts 2021 seisuga), et KMI piirang ( $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) on rakendamisel Lätis. Austrias, Bulgaarias, Horvaatias<sup>11</sup> ja Hollandis rakendatakse  $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  piirangut ning GLP1 agonistid on rahastatud teises ja/või kolmandas ravireas kombinatsioonravina (metformiin, sulfonüüluurea ja/või insuliin). MLH andmetel on ka Leedus nüüd piirang  $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , kaasuva kardiovaskulaarhaiguse korral  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$  (varasemalt  $\geq 32 \text{ kg/m}^2$ ). Taanis KMI piirang puudub, kuid GLP1 agonistid on rahastatud vaid tingimusel, et eelnevalt on proovitud metformiini ja alternatiivset antidiabeetilist ravi või viimane pole sobinud. Rootsis on GLP1 agonistid rahastatud tingimusel, et patsiendid on kasutanud eelnevalt meformiini, sulfonüüluureat või insuliini või need ei ole sobinud.

---

## **Ettepanek EHK ravimite loetellu kantud semaglutidi sisaldavate ravimite väljakirjutamise tingimuste muutmiseks:**

---

<sup>6</sup>2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi. Ravijuhend. RJ-E/51.1-2021. Eesti Haigekassa. 2021

<https://www.ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/154/2-tuupi-diabeedi-diagnostika-ja-ravi>

<sup>7</sup> Palmer SC et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagonlike peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573.

<sup>8</sup> Tsapas A et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020; 173: 278–86.

<sup>9</sup> Palmer SC et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Metaanalysis. *JAMA* 2016; 316: 313–24

<sup>10</sup> Zaccardi F et al. Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 985–97.

<sup>11</sup> Horvaatias  $KMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$  kardiovaskulaarhaiguse korral.

Eesti ravijuhendis positsioneeruvad GLP1 agonistid SGLT-2 inhibiitorite järel kasutamiseks kolmandasse või neljandasse raviritta ning eelisena insuliinravi ees on madalam hüpoglükeemia risk. Koostöövõrgustiku riikides, kes küsitluses osalesid, enamusel on kas KMI piirang 30 või piirangut ei ole üldse. Üle kahe aasta kestnud läbirääkimised MLH esindajaga ei ole haigekassal võimaldanud komisjoni poolt soovitud hinnataset saavutada. Samal ajal on 75%/90% soodusmääruga GLP-1 agonistide (peamiselt semaglutidi) kasutus jätkuvas märkimisväärses tõusutrendis: 2020 I poolaastal oli ravil 3819 isikut, 2021 I poolaastal 5041 isikut ja 2022 I poolaastal 7053 isikut. Seega on patsientide arvu kasv I poolaastate võrdluses olnud vastavalt 1222 isikut (+32%) ja 2012 isikut (+40%). Prognoositav GLP-1 agonistide eelarvemõju ilma rakendustingimusi muutmata on 2023. aastal 7,9 mln €. MLH hinnapakumine võimaldaks tuua säästu antud sihtgrupilt ca ... € järgmisel aastal. Täiendava 1500 patsiendi lisandumine tooks kulu ... mln €. Seega muudatusega kaasnev lisakulu jääks kokkuvõttes ca ... € juurde. MLH esindaja on oma prognoosis leidnud, et tõenäoliselt oleks 2024. aasta alguseks ravil täiendavalt kuni 2970 isikut ning muudatustega kaasnev kulu on maksimaalselt ... €. Pidades silmas, et SGLT-2 inhibiitori empaglifloosiini KMI piirangu eemaldamine alates 01.07.2021 ei ole märkimisväärselt suurendanud 75/90% ravimi kasutamist (kasutuse jätkuv kasv on suurenenud ca 5 protsendipunkti võrra), siis haigekassa hinnangul on MLH prognoos pigem ülehinnatud.

**Eeltoodut arvesse võttes teeb EHK ettepaneku** muuta semaglutidi 75% väljakirjutamise tingimusi järgmiselt:

*kombinatsioonraviks rasvumusega patsientidel ( $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ); kombinatsioonravi peab sisaldama metformiini ja sulfonüüluurea preparaati või vähemasti ühte neist, juhul kui metformiin või sulfonüüluurea preparaat on meditsiiniliselt vastunäidustatud tingimusel, et eelnev ravi SGLT-2 inhibiitoriga maksimaalses talutavas annuses ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud. Patsiendid, kelle ravi semaglutiidiga on alustatud enne 01.01.2023, võivad jätkata ravi tuginedes kuni 31.12.2022 kehtinud rakendustingimustele.*

### **Diskussioon**

Komisjon arutles, et rahvusvahelised ravijuhendid metformiini ja sulfonüüluureat enam eelistatud ravimitena ei soovita, nüüd on esmavalikuna soovitatud SGLT-2 ja GLP-1 preparaadid, kuid Eesti ravijuhend valmis vahetult enne neid teadmisi.

Nenditi, et komisjoni poolt soovitatud hinnalangust ei ole aastate jooksul saavutatud, kuid arvestades asjaolu, et semaglutidi kasutus kasvab oluliselt ning kehtiv KMI piirang on väga piirav ning ravijuhenditega vastuolus, peab komisjon selle piirangu lõdvendamist siiski põhjendatuks.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning muuta semaglutidi sisaldavate preparaatide väljakirjutamise tingimusi vastavalt haigekassa ettepanekule.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija